

## **PRACTALL – Nemzetközi konszenzus a gyermekkori asztma diagnosztizálásáról és kezeléséről**

**Dr. Novák Zoltán**

SZTE Gyermekklinika és Gyermekegészségügyi Központ Szeged

Gyermekkorban az asztma bronchiale a leggyakoribb krónikus betegség, melynek prevalenciája a különböző országokban 1 és 30% között változik, és folyamatosan növekszik. Ez magyarázza, hogy mind nemzetközi, mind hazai szinten számos új közlemény foglalkozik a betegség patofiziológiájával, természetes lefolyásával, a diagnosztika, terápia és gondozás kérdéseivel.

Az elmúlt években megjelentek illetve megújultak azok az úgynevezett terápiás ajánlások (GINA 2006 – Global Strategy for Asthma Management; NAEPP 2007 – National Asthma Education and Prevention Program), amelyek ezeket a kérdéseket részletesen tárgyalják. Ezek azonban elsősorban felnőtt tüdőgyógyászok részére, a felnőttkori asztma törvényszerűségeit figyelembe véve készültek. A gyermekeknek szóló javaslatokat a felnőttkori adatokat mintegy a gyermekekre vonatkoztatva tárgyalták. A jelenlegi írás egy 2008-ban az Allergy című folyóiratban megjelent közlemény alapján készült, mely az első, kifejezetten gyermekgyógyászok részére készült, és gyermektüdőgyógyászok által megszövegezett ajánlás, a PRACTALL (Practical Allergy) ami a különböző életkori sajátosságokat valóban figyelembe veszi.

A PRACTALL az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia (EAACI) és az Amerikai Allergia, Asztma és Immunológiai Akadémia (AAAAI) szakértői által megfogalmazott ajánlás. Ennek előélete 2005-ben Berlinben kezdődött, ahol az európai gyermektüdőgyógyászok által alakított szakértői testület megállapodott a gyermekkori ajánlás megfogalmazásának szükségességében. Később csat-

lakoztak a testülethez a tengeren túli kollégák is. Az ajánlásban figyelembe vették a 2007-ig megjelent vonatkozó közlemények adatait.

Jogosan vetődhet fel a kérdés, hogy a korábbi ajánlásokra támaszkodva sikerült-e elérni azokat a célokat, amiket az asztma kezelésében kitűztünk. A GINA ajánlásban korábban megfogalmazott célok a következők voltak:

- Minimálisak legyenek a tünetek
- Minimális legyen a súlyos exacerbációk száma
- Ne legyen szükség sürgősségi ellátásokra
- Minimális legyen a  $\beta$ 2-agonisták használata
- Ne csökkenjen a betegek fizikai aktivitása
- Normális legyen a tüdő működése, a légzésfunkció

A korábbi ajánlások a betegség besorolását és a kezelési stratégiát a betegség súlyosságára alapozták. A súlyosság azonban időről-időre változik, az alapbetegség jellegén túl a kezelésre adott válaszreakciókon is múlik. A legújabb ajánlásokban, így a GINA 2006-os megújításában is, a kezelés alapjául a beteg kontrolláltsági szintje szolgál. Az asztma kontroll szinteket az 1. táblázat szemlélteti. A kontrollált beteg lényegében megvalósítja a korábban megfogalmazott célokat.

*1. táblázat. Asztma kontrollszintek*

Besorolási mutatók	Kontrollált (az alábbiak mind- egyike fennáll)	Részen kontrollált (bármely héten bármelyik megléte esetén)	Nem kontrollált
Nappali tünetek	Nincsenek (heti 2× vagy ritkábban)	Több mint heti 2×	A részben kontrollált asztma legalább 3 jellemzőjének fennállása bármely héten
Fizikai aktivitás korlátozottsága	Nincs	Bármilyen mértékű	
Éjszakai tünetek, felébredések	Nincsenek	Bármilyen gyakorisággal	
Rohamoldó használat	Nincs (heti 2× vagy ritkábban)	Több mint heti 2×	
Tüdőfunkció * (PEF vagy FEV <sub>1</sub> )	Normális	Az elvárt érték vagy az egyéni legjobb (ha ismert) <80%	
Exacerbáció**	Nincs	Évente 1 vagy több	Bármelyik héten

\* A tüdőfunkció mérése nem megbízható módszer 5 éves vagy fiatalabb gyermekeknél.

\*\* A definíció szerint, ha exacerbáció alakul ki, a beteg asztmája nem kontrollált.



*Exacerbációnak tekintjük azt az állapotrosszabbodást, mely kórházi felvételt, szisztémás szteroidkezelést, vagy a fenntartó kezelés jelentős fokozását igényli. A súlyosság tehát – amin alapuló besorolás csak a kezelés kezdetén illetve tudományos célokból javasolt – a betegség belső, intrinsic intenzitása, az újonnan bevezetett kontroll fogalmában benne van a gyógyszerekre adott válasz, a kezelő orvos tevékenysége is.*

Az asztma kezelés céljait tekintve a valós helyzet számos közlemény alapján messze elmarad a kívánalmaktól. Gallefoss 2004-es cikkében a következő megállapításokat teszi:

- o a betegek 46%-a nappali tünetekről panaszodik
- o 30%-nak alvás zavara van legalább 1/hét
- o 61%-nál komoly asztmás fellángolás volt a megelőző évben
- o 30% sürgősségi ellátást igényelt az elmúlt évben
- o 63%-nál volt szükség  $\beta$ 2-agonista használatára a vizitet megelőző hónapban
- o 63%-nál a fizikai aktivitás csökkent az elmúlt évben
- o 17% hiányzott a munkahelyről
- o >50%-nak még soha nem volt légzésfunkció

A PRACTALL különböző fejezetekben tárgyalja az asztma természetes lefolyását, a különböző asztma fenotípusokat, patofiziológiát, diagnosztikát, különböző életkorokra bontva a kezelést, monitorozást és gondozást. Valamennyi fejezet végén összefoglalja az ajánlásokat, és megfogalmazza a tudományos vizsgálatok esetleges célját is.

Jelenlegi írás terjedelme nem engedi meg valamennyi pont részletes tárgyalását, csak a fontos dokumentum bizonyos részleteire tud kitérni.

### ***Az asztma természetes lefolyása, asztma fenotípusok***

A fejezet igen fontos része a visszatérő zihálás beosztásának tárgyalása. A visszatérő zihálás (visszatérő obstructív bronchitis, „recurrent wheezing”) jellemzőit Martinez az úgynevezett Tuscon vizsgálatban a következőkben foglalta össze:

- o a visszatérő zihálás leggyakoribb az első életévben
- o az összes 3 év alatti gyermek 50%-ának van legalább egy „wheezing” epizódja
- o a visszatérően ziháló atópiás gyermekeknél gyakoribb a későbbi asztma
- o az első két életévben jelentkező tünetek súlyossága szorosan összefügg a későbbi asztma súlyossággal
- o Az incidencia és a tünetes periódusok is csökkennek az életkorral

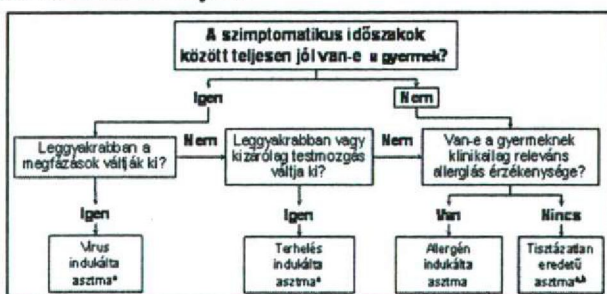
A PRACTALL a visszatérő zihálás beosztására a következő javaslatot teszi azzal a megjegyzéssel, hogy az első két csoportba történő besorolás csak utólag történhet, a kezelés megkezdésekor azt még nem tudjuk megtenni.

- *Átmeneti zihálók* – első 2–3 évben van zihálás, 3 év felett nincs
- *Nem-atópiás zihálók* – főként vírusfertőzések a triggererek, idősebb gyermekkorban elmúlik
- *Perzisztáló asztma* – általában következőkkel jár:
  - Egyéb atópiás klinikai manifesztáció, IgE emelkedett; eosinophyl emelkedett
  - igazolt allergizáltság
- *Súlyos átmeneti zihálás* – ritka, de súlyos tünet
  - Tünetek között teljesen tünetmentes
  - Egyéb atópás manifesztációk

Az asztma fenotípusok meghatározásakor a legfontosabb a beteg életkora. Ezek alapján a következő csoportokat különíti el:

- *0–2 év:* a szűkületet vezető egyéb okok kizárása után a tünetek perzisztálása a súlyosság legfőbb jelzője. Akiknél heti több tünet jelentkezik, a kezelés szempontjából súlyosnak tekinthető, és ennek megfelelően kell kezelni.
- *3–5 év:* megelőző évben a tünetek perzisztálása a legfontosabb meghatározó tényező. Igyekezni kell a kiváltó triggerereket, a tüneteket okozó allergéneket tisztázni.
- *6–12 év:* az elkülönítés az előző csoporthoz hasonlóan történik. Az allergén, mint kiváltó tényező ebben a csoportban már egyre gyakoribb. Továbbra is előfordul vírus kiváltotta asztma.
- *Serdülők:* mind az atópiás, mind a nem-atópiás forma kezdődhet ebben az életkorban. Az új esetek megjelenése gyakoribb, mint a remisszió.

A különböző asztma fenotípusok azonosítását a következő folyamatábra könnyíti.



**1. ábra.**  
Az asztma-fenotípusok azonosítása.  
Asztma-fenotípusok 2 év feletti gyermekekben



A patofiziológiai fejezetben a légúti gyulladás szerepének ismételése mellett szó van az immunológiai háttér, a T sejt típusok változásairól asztmában. Rövid fejezetet szentel a cikk az utóbbi évek egyik legtöbbet kutatott területének, a légutak irreverzibilis strukturális átalakulásának, az úgynevezett remodelling jelenségnek, valamint az epithel szerepének az asztmás tünetek kialakulásában. Kutatások igazolták azt a sajnálatos tényt is, hogy korán (2–3 éves életkorban) elkezdett inhalációs kortikoszteroid (ICS) terápia sem tudta megakadályozni a kóros remodelling későbbi kialakulását.

### ***Diagnózis, kezelés, monitorozás***

A diagnosztika területén lényegében nem hozott újdonságot a PRACTALL, talán csak annyit, hogy a korábbi ajánlásokhoz képest jobban kiemeli az allergológiai diagnosztika fontosságát. Ez érthető, ha meggondoljuk, hogy az európai és amerikai allergológiai társaságok álltak a javaslat elkészítése mögött. A diagnózis területén a következőkre hívja fel a figyelmet:

- Gondos kórtörténet – rákérdezve a tünetek jellegére, kezdetére, a kiváltó faktorokra, családi halmozottságra, fellángolások gyakoriságára, fizikai aktivitásra
- Fizikális vizsgálat – gondosan ügyelve az esetleges egyéb allergiás tünetek észlelésére
- IgE-mediált allergia igazolása – bőrpróba, in vitro allergológiai vizsgálatok. Fontos kiemelni, hogy a PRACTALL szerint nincs alsó életkori határa a bőrpróba végzésének.
- Egyéb vizsgálatok
  - Mellkasröntgen, kilégzett levegő NO illetve kondenzátuma vizsgálata.
- Légzésfunkciók vizsgálata – rendszeresen, lehetőség szerint valamennyi ellenőrzés alkalmával végzendő.
- Bronchodilatátorra adott reakció – igen jó indikátora annak, hogy az észlelt hörgő szűkület reverzibilis jellegű-e?
- Differenciáldiagnózis egyéb légúti szűkületet, asztmához hasonló tünetet okozó betegség kizárására és a társbetegségek felismerésére.

Az asztmás betegek kezelése komplex folyamat, melynek végzéséhez lehetőség szerint írásos kezelési tervet kell készíteni. Ennek a gyógyszer adása mellett igen fontos része a provokáló tényezők kerülése, a betegek illetve szülők megfelelő oktatása, esetleg allergén specifikus

immunterápia végzése is. A PRACTALL röviden felsorolja a provokáló tényezők, így az allergének kerülésének lehetőségeit, külön fejezetben felhívja a figyelmet a dohányzás, akár a passzív dohányzás káros hatásaira is.

A gyógyszeres kezelés célja elérni és fenntartani az asztma kontrollt, megelőzni a fellángolásokat a lehető legkisebb gyógyszer adagok mellett, mellékhatások jelentkezése nélkül. A gyógyszerek két csoportba történő beosztása az előző ajánlásokhoz képest nem változott, de egyes gyógyszerek a korábbitól eltérő hangsúlyt kaptak. Ennek megfelelően az asztma kezelésében használatos gyógyszerek:

*Tüneti, rohamoldó szerek*

- Rövid hatású  $\beta_2$ -agonisták
- Egyéb hörgőtágítók

*Kontrolláló gyógyszerek*

- ICS
- Leukotrién receptor antagonisták (LTRA)
- Hosszú hatású  $\beta_2$ -agonisták (LABA) (kizárólag ICS-el történő kombinációban)
- Nyújtott hatású theophyllin
- Anti-IgE ellenanyag
- Kromolin
- Szájon át adott szteroid

***Tüneti, rohamoldó szerek***

*Rövid hatású  $\beta_2$ -agonista*

- Intermittáló és akut asztmás epizódokban, valamint fizikai terhelés provokálta tünetek megelőzésére ez a választandó gyógyszer még nagyon fiatal gyermekkorban is. A terheléskor jelentkező tünetek az ICS vagy LTRA kezelés megkezdésének az indikátorai is.
- Széles a biztonságossági zónájuk, azonban nehéz megtalálni az optimális adagot. A legkisebb hatásos dózis megtalálása a cél az esetleges mellékhatások (tachycardia, izgatottság, szédülés) elkerülése mellett.
- Salbutamol a legszélesebb körben elterjedt szer igen jó biztonságossági és hatékonysági profillal már 2–5 éves életkorú gyermekeknél is.



- Terbutalin és formoterol mind biztonságosság., mind hatékonyság, mind használati javaslatban hasonló a salbutamolhoz.

### *Ipratropium bromid*

- Egyetlen másik rohamoldó, aminek igazolt hatása van. Akut asztmában  $\beta$ 2-agonistával kombinálva előnyös
- Mellékhatása lényegében nincs

## **Kontrolláló szerek**

*Folyamatos használatuk célja a légúti gyulladás csökkentése.*

### *ICS*

- Első vonalbeli kezelés perzisztáló asztmában
- Csökkenti az asztmás fellángolások gyakoriságát és súlyosságát
- Első fenntartó kezelésként akkor kell bevezetni 200  $\mu$ g budesonid vagy ekvivalens adagban, ha a beteg nem kontrollált
- Atópia és csökkent légzésfunkció jó hatást jelez
- Ha 1–2 hónap alatt nincs megfelelő hatás, a dózis emelésére vagy LTRA-val vagy LABA-val történő kombinálás javasolt
- Évek óta ismert, hogy idősebb gyermekeknél a kezelés abbahagyását követően szinte azonnal el is tűnik a hatása
- Iskoláskor előtti gyermekeknél alkalmazva nincs bizonyíték arra, hogy befolyásolná a betegség természetes lefolyását

### *LTRA*

- Alternatív első vonalbeli kezelés perzisztáló asztmában
- Bizonyítékok vannak arra, hogy kezdő kontrolláló kezelésként enyhe asztmában bronchoprotektív és gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik. Ezt allergiás asztmás gyermekek kilélegzett levegő NO mérésével igazolták.
- 10 év alatti életkor valamint magas vizelet leukotrién szint esetén várható leginkább kedvező terápiás válasz
- Jó terápia azoknak, akik bármilyen okból nem használnak ICS-t
- Hasznos kiegészítője kombinációban az ICS kezelésnek, mivel más a hatásmechanizmusa, fokozza annak gyulladáscsökkentő hatását.
- Használata javasolt 2–5 év között vírus indukálta nehézlégzésben valamint az asztmás fellángolások gyakoriságának csökkentésére
- Előnyös hatása már 6 hónapos csecsemőknél is igazolódott

### *LABA*

- Kiegészítő kezelés ICS mellé részlegesen- és nem kontrollált asztmában.
- Hatékonysága nem kellően dokumentált gyermekkorban
- Biztonságossági megfontolások alapján adása csak ICS mellett javasolt
- ICS+LABA kombinációs készítmények 4–5 éves életkor felett alkalmazhatók, de 4 éves kor alatt nincsenek megfelelő vizsgálatok

### *Orális theophyllin*

- Csak anekdotális közlések vannak előnyeiről olyan gyermekeknél, akik ICS, LABA vagy LTRA mellett nem kontrolláltak
- Olcsó, ezért bizonyos országokban, ahol a drágább készítményeket nem tudják megvásárolni, szélesebb körben használatos
- A keskeny hatásszélesség és a lebomlásban mutatkozó egyéni különbségek miatt adásakor a vérszint monitorozása feltétlen szükséges

### *Sodium klorid*

- 2 éves kortól alkalmazható
- Hatásossága kérdéses, biztosan nem éri el az ICS-t
- Gyakran (napi 4×) kell használni és hatása lassan, csak 4 hét után fejlődik ki
- Nincs mellékhatása
- Orális vagy nazális inhalerként, oldatban illetve szemcseppben van forgalomban

### *Anti IgE ellenanyag*

- Közepesúlyos és súlyos allergiás asztmában 12 éves életkor felett alkalmazható akkor, ha az egyéb kezelés ellenére a beteg nem kontrollált.
- A beadás módja (injekció) valamint ára korlátozza használatosságát
- Az előny-kockázat arány még nem teljesen ismert tekintettel arra, hogy relatíve új szerről van szó.
- A gyógyszeres kezelés egyes lépései két különböző életkorban a 2. és 3. ábra foglalja össze.



**Az asztma diagnózis: 6 hónapon belül legalább 4 alkalommal reverzibilis bronchiális obstrukció fordult elő**

**Periodikus  $\beta_2$ -agonista**

**LTRA**

**Porlasztott vagy inhalációs kortikoszteroid**

**Orális kortikoszteroid<sup>b</sup>**

Első választás – az ellentmondó adatok ellenére

Napi fenntartó kezelés vírusos eredetű sípoló légzés esetén (hosszú vagy rövid távú kezelés)

Napi fenntartó kezelés perzisztáló asztma esetén<sup>a</sup>

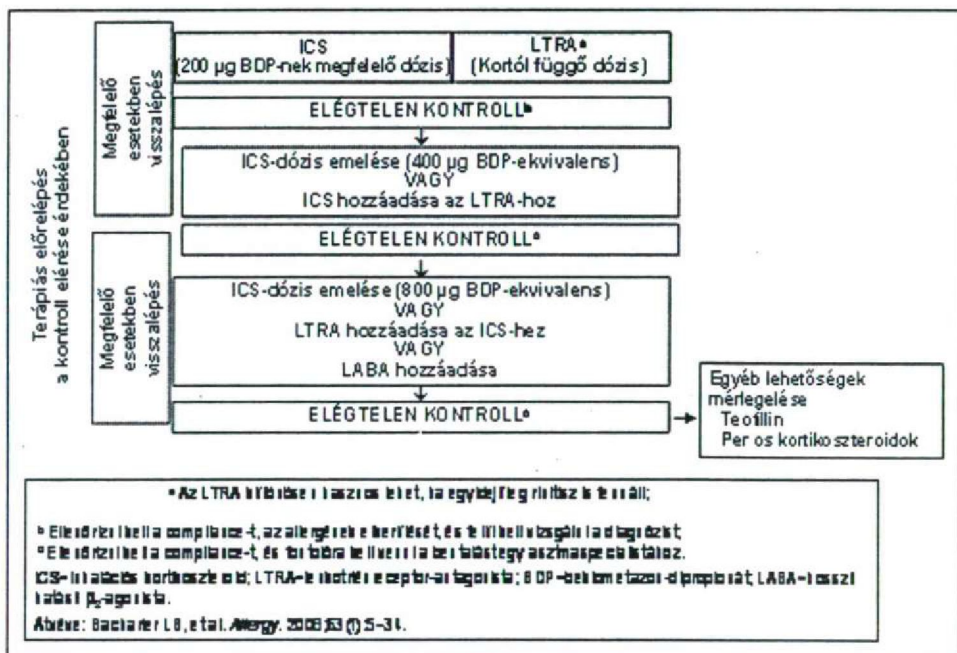
Első vonalbeli kezelés atópiára/allergiára utaló bizonyíték esetén

Akut és gyakran rekuráló obstruktív epizódok esetén

<sup>a</sup> Főként, ha súlyos, vagy ha gyakran igényel orális kortikoszteroid-kezelést; <sup>b</sup> Pl. 1-2 mg/kg/nap prednizon 3-5 napig az akut vagy gyakran rekuráló obstruktív epizódok idején.

Átvéve: Bacharier LB, et al. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.

**2. ábra. Ajánlás a 0–2 éves gyermekek gyógyszeres kezelésére**



**3. ábra. 2 év feletti gyermekek gyógyszeres kezelése**

Végezetül a PRACTALL érinti a gondozás, a betegoktatás kérdéseit, ebben lényegében a korábbi ajánlásokban megfogalmazottak továbbra is érvényesek.

Az új, gyermekgyógyászok részére készült nemzetközi ajánlás, a PRACTALL, jelentős hiányt pótol. Az eddigi asztma terápiás ajánlások ugyanis a felnőtt asztmások törvényszerűségeit figyelembe véve készültek, a gyermekekre vonatkozó következtetéseket ezekből vonták le. Az új ajánlás figyelembe veszi a gyermekkori asztma sajátosságait, nem túl terjedelmes volta megkönnyíti olvasását és jelentős segítséget nyújt a gyermekkori asztma ellátásával foglalkozó szakemberek és a háziorvosok számára

### ***Irodalom***

1. Bacharier et al. Allergy 63. 5-34. 2008.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006.  
<http://www.ginasthma.com>
3. National Asthma Education and Preventiopl Program. 2007.  
<http://www.nhlb.-nih.gov>
4. Uhreczky G. Amega 15.1 2008.